



TITLE:

肝臓外科をめぐる諸問題

AUTHOR(S):

小澤, 和恵

CITATION:

小澤, 和恵. 肝臓外科をめぐる諸問題. 日本外科宝函 1989: 13-22

ISSUE DATE:

1989-12-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/204407>

RIGHT:

肝臓外科をめぐる諸問題

小 澤 和 恵

まず、これに先立ちまして、本日はこのような追悼記念講演会に講演の機会を与えていただきました戸部教授に深甚なる謝意を申します。また、過分な御紹介をいただきましたが、本庄先生とは私自身、非常にホットなディスカッションも多かったわけではございますが、先生には、入局した頃は非常に可愛がっていただいたのでございますけれども、「歳をとるごとに憎らしくなってきた」と、よく申されたのでございます。しかし、色々なことがあった中で一番私自身が感銘を受けましたのは「人生というのは10年毎にチャンスがあるんだ。そのチャンスが早いか遅いかだが、おまえどう思う」と申され、私自身が返事に困っておりますと、「人生というのは、チャンスというのは遅い方がいいんだ。その過程の内、その努力する過程が、その人の人生を豊かにする」ということをしみじみ申されたことでございます。その意味で、私自身、その本庄先生のお言葉を胸に私自身の培った考え方を、国際的に強引に押し進めようとして、教室全体として今、みんな燃えているところでございます。今日は、そのような事を含めまして、かいつまんでお話をさせていただきたいと思うわけでございます。

〈スライドお願い致します。〉

先ほど、内田教授から御紹介いただきましたように、私の人生はミトコンドリアに尽きるわけでございます。ミトコンドリアと申しますのは、ただ今皆さんが息を止められますともう10分も生きてはいられないわけでございまして、それは、とりもなおさず、酸素のほとんどをミトコンドリアが消費いたしまして ATP をつくる事が出来なくなるからでございます。ATP を作る為には、酸素が必要だということは、患者さんが重体になれば、酸素をやることも、まさしくこのミトコンドリアに ATP を作らせることに他ならないわけでございます。しかし、私自身が20年前からミトコンドリアには、酸素だけあっても ATP は出来ない現象を認めております。元来、ミトコンドリアではお米だとか、バターだとかそういう物を食べたものがエネルギー基質として酸素と一緒にあって ATP が作られるわけでございます。このことに目をつけて、研究を続けたわけですが、結論から申しますと酸素が

不足したり、基質が不足したり致しますと、Redox が低下するわけですが、Redox はここに書いている鉄道の踏切のような働きをしております、Redox の低下すなわち、 NAD^+/NADH が低下しますと、肝ミトコンドリアは ATP を生成する事が出来なくなります。これが私が提唱致しました Redox 理論であり、肝ミトコンドリアの酸化、還元状態によって肝細胞の energy の pool size が規定されるわけであります。

〈次のスライドをお願い致します。〉

しかしこういうことは、肝ミトコンドリアの Redox とか肝細胞の energy 量などは肝組織がなければ調べられないわけでございまして、これを何とか血液を用いて、肝ミトコンドリアの Redox を知り得ないかと試行錯誤しながら追求してきたわけでございます。最近、一つの理論体系を作る事が出来たわけでございます。基質の酸化によって ($\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$) 放出される電子は電子伝達系を伝達され、最終的には分子状酸素分子と反応して、水となりますが、その間に ATP が生成されるのであります。この動きを動脈血中のケトン体比というものを測定することによって肝臓の状態を時事刻々と知ることができることを明らかにしたわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

今から、12年ほど前、Redox 理論というのを世界に提唱致しました。例えば障害が発生して参りますと、このミトコンドリアの Redox state が酸化から還元に傾きますし、そしてそれが肝臓のエネルギーチャージ即ち、エネルギー量が低下して参りまして、この事を血中ケトン体比によって知ることができることを明らかにしたわけでございます。この間基礎の先生にいろいろな面で協力やら、教えていただきました。特にブリトン・チャンス先生にはこの Redox 理論について批判を仰いできました。彼は電子工学からミトコンドリアの研究に入った方で、ノーベル賞級の方です。「小澤の考え方は非常に、リーズナブルだ」ということで最近、問題が起きるたびに、いろいろと教えを仰いでいまして、さらに発展せしめているわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

こういう理論が正しいことが明らかになり、臨床に導入したわけであります。要するに、ミトコンドリアのケトン体比が、0.4以下に下がって参りますと、もう人間は非常にクリティカルになって死亡致します。

〈次のスライドをお願い致します。〉

私が教授就任の時に申しました通り、Redox 理論を各分野に導入して、私は去っていきたいということを約束したわけですが、現時点におきまして、この黄色の領域がいわゆる臨床レベルまで導入し得たことを示してあります。拡大肝切除、肝移植、人工肝、メタボリックインテンシブケア、栄養の領域はもちろんのこと、最近では ICU あるいは、心臓外科にもこの理論がどんどん導入されてきていることを知り、心が躍わけてございます。今日は、その中で拡大肝切除がいかにして、この理論によって成功してきたか、さらに移植の問題に関して、数年前より世界のトップレベルであります、ピッツバーグ大学のスターツル教授、ハノーバー大学のピッケルマイヤー教授との共同研究に入りまして、現在まで約300例の症例を、私の教授室にピッツバーグ及び、ハノーバー大学からのデータがファックスによって送られて、両教授共討論しながら研究を続けてきているわけでございます。現在さらに、UCLA のブスティル教授、サンフランシスコのエスキバル教授、それから、カナダのオンタリオ大学ウォール教授、それから、生体肝移植をやっておりますシカゴ大学のブロイシュ教授との研究も今、進行中でございます。今日は、この肝移植に関しましては、ピッツバーグとハノーバー大学との共同研究を中心にお話したいと思いますし、また最近新聞紙上を賑わしております島根医科大学の肝移植の生体移植にも私達の教室が Redox 理論の立場からお役に立つことができ、それらの成績につきましても少しお話を進めたいと思います。

〈次のスライドをお願い致します。〉

さて、私自身が教授になって4年数ヵ月でございますが、今日まで肝切除の症例は473例でございます、大体年に100例でございますが、今年は130例に達するかなと思われております。その半数以上は肝細胞癌でございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

さて、これらの症例の分析にみられるように私達は非常に積極的な手術をしておりますが、教室では絶対治癒切除と呼んでいるのは、小さい肝癌に対して広汎に切除した症例であり、4年生存率は100%でございます。また、いわゆる手術的に治癒切除と称するものは、4年生存率が70%ともう昔には考えられないよい成績を示しているわけでございます。このような症例はさておきまして、現在までは手をつけられなかった症例に対して、以上の理論体系によって、手術を可能にするためにいかに取り組んできたか、—いわゆる延命手術と呼んでおりますが—について述べたいと思います。

〈次のスライドをお願い致します。〉

私自身の肝切除は、本庄教授の下で肝臓を切りましてから現在まで約700例に達しております。しかし、本庄先生とやりました頃から、肝臓を切る以前にその機能を評価するいわゆる術前評価のみによって、肝切除をしていたわけでございますし、さらに数年前には Redox 理論が確立して、その理論に基づいて、術後管理を致したのでございますけれども、やはり、18%は合併症を来していたわけでございます。そこで、遅まきながら、やはり外科医者が一番注目しなきゃならないのは、手術中の侵襲がその手術の成否を決めているということに気がついたわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

私は現在、このような手術限界を結論的にもうしますと、肝硬変症に対しては、先ほどの血中ケトン体比が0.4—この値は、非常にクリティカルな点でございますが—0.4以下になる時間を1時間内に制御するということが手術を成功に導くということを明らかにしたわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

現在まで、肝切除に関しましては、いろいろな定型的な手術が教科書に書いてありますけれども、こういう立場からみますと、改良しなきゃならないことが多いようでございます。今日は、そういうような事を抜きに致しまして、私達が現在、肝臓移植の手技というものは予想に反して手術侵襲が軽いことの事実を明らかにし、これを応用することによって、いままで手術が出来なかった症例について手術が可能になったのであります。

〈次のスライドをお願い致します。〉

この症例は、非常に肝硬変のきつい症例でございます。Hepatoma がございます。下大静脈および肝静脈に侵入しております。このようなきつい肝硬変は到底三区域切除は耐えられないわけでございます。この症例に対して行った手術は移植手術と同じでございます。このバイオポンプを使いまして、門脈血と下大静脈を上大静脈に流し、そのうえで肝の流入流出を遮断致しまして、肝切除、下大静脈切除するわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

下大静脈を切除した後に、ここではゴアテックスを用いてパッチ式に再建したわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

これが切除した肝臓で三区域切除をしたことになります。この方も非常に術後経過は良くて現在10ヶ月あまりになりますけれども非常に元気に過ごしているわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

このような肝硬変症例の肝切除では術中にケトン体比を経時的に測定しております。実はこの0.4は非常にクリティカルな点でこの点を1時間以内にとどめることが肝切除を成功させる重要な点でございます。この症例は50分でございます。おわりますと、ケトン体比は全く正常に回復するわけでございます。おそらく、これだけの肝硬変で、50分耐えたということは世界ではじめてだと考えております。

〈次のスライドをお願い致します。〉

今度はこのような大きな肝癌でございます。到底普通の方法は取れないわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

これは、下大静脈がここで閉塞され、腫瘍によって浸潤されているわけでございます。このような手技に関しましては、次のスライドに示しますように、〈スライド〉今度はさらに時間がかかると判定致しまして、この腫瘍を切除した後に残すべき肝臓を冷却灌流致します。ともしますのは、門脈血、下大静脈をバイオポンプをもって上大静脈に流すわけでございます。そして下大静脈、肝門部血管を遮断致します。そして、こちらから冷えたラクテートリンゲル液を門脈に流します。このラクテートリンゲルは、このように入りまして、下大静脈を流れてこちらから流れて来るわけでございます。この腫瘍の大きさは35kgでございます。これを下大静脈の一部を含めて切除したわけでございます。出血量は1000ml 足らずでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

この症例もご存じのようにバイオポンプを用いた時のKBRの0.4以下の低下はわずか40分の低下でございます。手術が終わると回復するわけでございます。このようにして、Redox理論を導入することによりまして、肝臓外科にひとつの大きな転機をもたらしているわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

さて、次は肝移植の問題でございますが、5年前、私はハノーバーでまず講演をしたことがあります。私自身、脳外科にいた事がございまして、脳死を作るという

ことは、非常に得意でございまして、教室の先生方とまず、脳死の問題から入ったわけでございます。肝移植に関する実験的研究においては高いレベルにあると思うのでございますが、それらの事実が、臨床で確認しなければ自信が持てないわけでございます。私達はその感触を得るという事を基本に、その臨床のデータについてのプライオリティーは、スターツル教授や、ピッケルマイヤー教授にあるとそういう条件の元に、共同研究に入ったわけでございます。これは、犬の頭蓋骨を開けて、バルーンを膨らまして、脳浮腫をつくるわけでございますが脳圧があがって参りますと、この波線は血圧でございます。一過性にポーンと上がります。いわゆるこれがクッシングの症候群でございます。で、脳圧が上がっていきますとストーンとこの血圧が下がります。ここで脳波はフラットになって動物は、脳死の状態になるわけでございます。そうして見ますと、この実線はケトン体比でございますが、クッシングの時期で血圧が上がった時点には、低下致しますが、逆に血圧が非常に下がった状態では血中ケトン体比が上がり正常に戻るわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

ところが、これが先程のようにケトン体比は脳死になりますと、もとにもどるわけでございますが、ここで血圧を上げようとしたしまして今はやりのドーパミンを投与いたしましたわけでございます。5ガンマ、20ガンマ、50ガンマでございますが、血圧は正常に上昇します。しかし、このケトン体比がドーパミンを投与によって下がるわけでございます。まあ、このような事実を非常に皆さんも奇異に感じられるでしょうが、脳死の状態では血圧を上げてしまうと逆に肝臓の機能が落ちるという事実でございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

現在、私達は、帝京大学の救急救命センターの同門でございます小林教授と脳死に関する研究をも共同で実施しているわけでございます。その例を提示いたしますと、これは、13歳の女の方で喘息重症発作の症例でございますが、この赤印が血圧でございます。この発作がおきまして、血圧が下がってくるわけでございます。ここでイノバンとドブトレックスを多量に投与して、かろうじて血圧が維持されているわけでございます。その間にケトン体比を測りますと、どんどん下がってまいります。脳死の状態になってしまいましたので、家族がその治療をやめてくれと、申して来たそうでございます。で、中止致しますと、血圧はこのようにストーンと下がりますが、この白い線のようにケトン体比は上がるわけでございます。まあ、

このような感触をもちまして、私が、5年前ハノーバー大学で講演をした時にピッケルマイヤー教授はどうしてもこのような血圧を上げる薬剤を使いますと、肝移植をやった成績が非常に悪く、いわゆる graft failure が非常に多いような印象を受けるということを申されたわけでございます。私自身は、まあ動物実験しかなかったわけでございますけれども、即座に同意見だと、それは絶対やめるべきだということを申しまして、翌日からヨーロッパには、システムがございますので、ピッケルマイヤー教授は、このようにいわゆるカテコールアミンの多量に使ったものはドナー肝として用いるべきでないという事にしたわけでございます。現在では、ドーパミンが 15 g 以上使用されている脳死者からは肝グラフトとして緊急事態でない限り採取されないようになっています。

〈次のスライドをお願い致します。〉

さて、私が当初このような事実を臨床的に確認するためにピッケルマイヤー教授がそのような規制をしてから、山岡先生を中心に教室のスタッフ数人が、このハノーバーを中心に飛行機で、方々に飛んだわけです。そのドネーションの時にその血中ケトン体比を測定した訳でございます。余談ですが、これを機会にピッケルマイヤー教授と、永く、京大と共同研究を続けていこうと絆ができたわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

これは当初のデータでございますけれども、ヨーロッパにおきましても、ピッケルマイヤー教授がカテコールアミンを使わないと決めてからのドネーション時のデータでございます。ほとんどが0.7以上でした。要するに、多量のカテコラミンを用いたものは除外するように ICU をコントロールする事によって、いいドナー肝を得ることに成功したわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

まあ、やはりドネーションにおいてもケトン体比が役立つわけでございますが、5年前に共同研究が始まってからでも肝移植に関してもいろいろと変遷があります。共同研究の当初ではユーロコリンズという液で肝臓をつけておいたわけですが、ここ2年ほど前から Wiscosin 大学のヴェルツァー教授が開発したご存知の University of Wiscosin を冠した保存液であるため一般に UW と名づけられておりますが、こういうものが欧米ともに使われる時代に入りまして、肝臓を取り出してこの液に浸けておきますと、少なくとも、24時間は肝臓は大丈夫であるという成績が得られております。従いまして、昔みたいに急いで移植をする必要がないわ

けでございまして、浸けておきますから、取り出した時にそれが良いか悪いか判定する必要があるわけでございます。これは、今日に至りまして、ピッケルマイヤー教授とスターツル教授が、「小澤、これをミトコンドリアの立場から解決することはできないか」と申し出があったわけでございます。この機械はその意向をたいしまして、開発した機械で現在、ピッツバーグにこの機械を運び共同研究をしているところです。先ず、これは小さな動物、ネズミのレベルで研究いたしまして、さらにヒューマンに行いたいと考えています。文部省の協力によって完成したわけでございます。ただ私自身、ここで感じたことは、スターツル教授と私の部屋とでファックスでいろいろやりとりをいたします。ですけれども、スターツル教授の患者に対するその対応と、学問に関するパッションにはすさまじいものがあります。私もそれなりに、自分自身に自信がございすけれども、100のうち1つがあわなければスターツル教授は私のやってきた学問を否定しようと致します。私はそれに対して対抗するわけでございますが、スターツル教授のような world wide の学者というのはすさまじいもんだということで、私自身もその生きざまを知るに至りまして、ますますハッスルしているところでございます。さて、このような機械を開発いたしまして、

〈次のスライドをお願い致します。〉

これは保存した肝臓に、酸素化した灌流液をシュッと流しますと、ミトコンドリアが酸化型になります。ケトン体比と同じでございまして、それを止めますと還元型になります。この瞬間の波長の変化をとることによって、肝臓のよし悪しが瞬間にわかるわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

このようなネズミでございすが、保存した肝臓は既にこのように変わっていくわけでございます。最近、このような実験をピッツバーグのスターツル教授と私達の教室が共同でペーパーを出す事になっているわけでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

さて、今度は、いい肝臓がどのように働くかということでございまして、まさしく肝移植そのものは、この血中ケトン体比を除外しては進まない時代に入ってきているわけでございます。と申しますのは、今、肝臓を摘出いたしますと、黄色のようにストーンと、この黄色のケトン体比が下がります。そして、肝臓を植えて、動脈と門脈の遮断を解除して血流を流しますと、瞬時にして、このミトコンドリア

が動き出します。このような症例は殆ど心配なく退院できるわけですが、この赤線のように血流を流しても上がりが非常に緩やかな症例は、全例死亡いたします。これはすべて、再移植の適用となるわけですが。

〈次のスライドをお願い致します。〉

今、ハノーバー大学で150例、ピッツバーグ大学では130例に達しているわけですが、当初の最初のハノーバー大学の症例ですが、その肝移植をして、動脈と門脈を開放いたしますと、もう6時間以内にこのようにストーンと正常に回復致します。この症例は殆ど問題がないわけですが、回復に1日かかるやつの半数はいろいろ合併症があります。ところが、このC群のようにこの0.7以上に上がりえない症例は、殆どが再移植の対象となるわけですが。

〈次のスライドをお願い致します。〉

これは、1例ですが。これは肝癌の症例ですが、今ここで移植をいたします。ところが、ケトン体比を測ってまいりますと、上がりません。ここで下がっていますので、12時間後に再移植を致します。そして、上がって退院していくわけですが。このように、グラフトフェーラーあるいは手術の成否が的確に血中ケトン体比が上がるかどうかによって把握できるわけがまして、現在、先程言った世界中のいろんな施設からそういう申し込みがありまして、私達が精力的に、この理論を導入して、世界の移植の成績を良くしようと努力しているところでございます。

〈次のスライドをお願い致します。〉

これは、最近、島根医科大学で行われた生体肝移植の症例で、最初から、この私達の教室が関与しているのでございますけれど、公表することは、差し控えていたわけですがけれども、向こうのICU教授の小坂教授が、これは読売新聞に記者会見して出した図でございます。実は、これは0.7というのは移植を致しまして、グラフトを植えた時は、グラフトを活性が非常にいいわけですが、その後、ストーンと下がっています。0.4、0.45、非常にこの2日は、クリティカルでございます。私自身非常に驚きましたのは、ハノーバー大学、ピッツバーグ大学でも、これだけのクリティカルに下がりますと、多くは死亡していくわけですが。しかしながら、これは生体からのgraftですから、保存することなくそのまま置換しているわけですから、graftは非常にいいわけですが。そういうこともございまして、非常にクリティカルな時期を乗り越えて、私がこの時

にお電話をいただいて、協力を要請されまして、教室のスタッフは島根を行ったりしているわけでございます。この低下時には心不全がおきていたそうです。FIO₂が70%でございます。「なぜ」「どうして」といろいろ互いに討論しながら、血中ケトン体比を上昇せしめることができたわけであります。私達は、臨床におきましても、このケトン体比を上げるということは、生命を維持するための最も基本的な概念と考えて、そのためいろいろな治療手段の開発に努力しております。現在、集まっている約250例の肝移植症例の成績をみますと、肝切除は、0.7でございますけれど、肝移植は、この0からの出発でございますので、1.0以下でなければ必ず急性の拒絶反応とか肝不全に入ってしまうります。島根医大に関して、安心していただけるわけでございますけれども、今から1週間ほど前、これがストーンと0.8に下がってきたわけでございます。他の検査は全く正常でして、一見、本人も元気なんでございますが、下がったということで、こちらに連絡が入りましたので、私ども非常に緊張いたしまして、教室の方が直ちに島根医科大学に行きまして、これを現在上げることに努力しているわけでございます。田中講師、滝先生に行っていただきまして、いろいろと討論をしているわけでございますが、現在、昨日の値が0.879でございますが、今、向こうと検討しておりますけれども、早くこの1以上に上げることが、絶対必要条件だと考えているわけでございます。誰がやろうと、やはり今、島根医科大学の症例が失敗しますと、私達にとっても移植に入り難いわけございまして、教室も全力をあげて、島根医科大学の肝移植を成功させることが、私自身達のやるべき最も重要な課題といたしまして、すでに夜中でも連絡がありますと、スタッフが集まりまして、対応しているところでございます。今日、拡大手術と肝移植の問題について述べましたが、私自身、ミトコンドリアをやりまして、35年になります。本庄先生は非常にサイエンスにあこがれの強い先生でございまして、「小澤、もう突っ走れよ」と、会う度に私に指示をして頂いてきたわけでございます。私もあと残る人生も少ないわけでございますが、これからもなお一層、燃え尽きるまでに頑張って、私自身が生み出した考え方を世界の医学の発展の為に導入していくことを皆さんの前でお約束して、私の講演を終わりたいと思います。御静聴どうもありがとうございました。